

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-86510

(P2000-86510A)

(43) 公開日 平成12年3月28日 (2000.3.28)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 31/35	A E M	A 6 1 K 31/35	A E M 4 B 0 0 1
A 2 1 D 13/08		A 2 1 D 13/08	4 B 0 1 4
A 2 3 G 1/00		A 2 3 G 1/00	4 B 0 1 8
3/00	1 0 1	3/00	1 0 1 4 B 0 3 2
3/30		3/30	4 C 0 6 2
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 13 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平10-261889

(22) 出願日 平成10年9月16日 (1998.9.16)

(71) 出願人 594045089

オリザ油化株式会社

愛知県一宮市北方町北方字沼田一番地

(72) 発明者 青山 千宏

愛知県一宮市北方町北方字沼田一番地 オリザ油化株式会社内

(72) 発明者 山本 浩代

愛知県一宮市北方町北方字沼田一番地 オリザ油化株式会社内

(74) 代理人 100068663

弁理士 松波 祥文

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒスタミン遊離抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 I型アレルギーの化学伝達物質であるヒスタミンの遊離抑制作用がきわめて良好で、アレルギー性疾患を効果的に予防および治療し得る天然物由来のヒスタミン遊離抑制剤を提供する。

【解決手段】 本発明のヒスタミン遊離抑制剤は、アピゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸から選ばれる1種または2種以上を有効成分とする。また、アピゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸から選ばれる1種または2種以上を含むシソ種子のアルコール抽出物を含有するとよい。さらに、前記アルコール抽出物を酢酸エチルと水に分配し、この酢酸エチル層から得られる酢酸エチル分配物を含有するとよい。前記シソ種子としては、脱脂シソ種子を用いるのが望ましい。前記シソ種子に代えて、エゴマ種子を用いてもよい。本発明のアレルギー予防外用製剤およびアレルギー予防食品は、前記ヒスタミン遊離抑制剤を含有することを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アビゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸から選ばれる1種または2種以上を有効成分とするヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項2】 アビゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸から選ばれる1種または2種以上を含むシソ種子のアルコール抽出物を含有してなるヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項3】 アビゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸から選ばれる1種または2種以上を含むシソ種子のアルコール抽出物を酢酸エチルと水に分配し、この酢酸エチル層から得られる酢酸エチル分配物を含有してなるヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項4】 前記シソ種子に脱脂シソ種子を用いる請求項2または3記載のヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項5】 前記シソ種子に代えて、エゴマ種子を用いる請求項2、3または4に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項6】 前記請求項1～5のいずれか1項に記載のヒスタミン遊離抑制剤を含有してなる抗アレルギー剤。

【請求項7】 前記請求項1～5のいずれか1項に記載のヒスタミン遊離抑制剤を含有してなるアレルギー予防外用剤。

【請求項8】 前記請求項1～5のいずれか1項に記載のヒスタミン遊離抑制剤を含有してなるアレルギー予防食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ヒスタミン遊離抑制剤に関し、例えば、アレルギー疾患を予防および治療するための医薬品、医薬部外品、化粧品、食品等に適用されるものである。

【0002】

【従来の技術】近年、急速に増加したアレルギー性疾患は、罹患率が20%を超える深刻な社会問題である。特に春先の花粉症や、若年層から成人に至るまで広がりを見せるアトピー性皮膚炎は、日常生活に支障を来すほど、重篤な症状を伴うケースも見られる。アレルギーは、発症の機構から4つの型（Ⅰ型～Ⅳ型）に分類される。このうち、主として免疫グロブリンE（IgE）抗体が関与するⅠ型アレルギーは、発生頻度が最も多いアレルギーである。Ⅰ型アレルギーの発症の過程を3段階に大別すると、次のようになる。すなわち、第1段階では、外来性の抗原が体内に侵入し、免疫担当細胞系によってIgE抗体が産生される。IgE抗体は、気道、皮膚、消化器などアレルギー反応の好発部位に分布する肥満細胞や、あるいは血中の好塩基球に固着して感作が成立する。第2段階では、この感作細胞に対し、再び抗原が接触し、細胞は空胞形成、膨化、脱顆粒といった形態

学的変化を起こし、ヒスタミン、セロトニン、SRS-Aなどと呼ばれる化学伝達物質を遊離する。そして、第3段階では、遊離した化学伝達物質によって気管支筋や消化管などの平滑筋の収縮、毛細血管透過性の亢進、好中球の遊走、血小板の凝集などが起こり、その結果、喘息、腰痛や下痢を伴う消化器アレルギー、鼻アレルギー、蕁麻疹といったアレルギー症状を発現する。例えば、皮膚にかゆみを伴う発赤や膨れ上がった発心（蕁麻疹）、鼻や目が炎症を起こしてかゆくなり鼻汁や涙の分泌が盛んになるといった症状、あるいは気管が詰まりして呼吸困難の発作を起こしたりする症状（気管支喘息）などは、この型によるアレルギー疾患として分類されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】このようなⅠ型アレルギーによる疾患の予防または治療のため、最近では、上記の第2段階によるヒスタミンの遊離抑制作用に着目した研究が行われている。すなわち、ヒスタミンの遊離を抑制することで、第2段階の進行を抑え、第3段階のアレルギーの諸症状を防ぐものである。例えば、ヒスタミン遊離抑制作用を有する物質としては、トラニスト、クロモグリク酸ナトリウム等が知られている。

【0004】本発明者らは、シソ種子の抽出物について各種実験を行い、シソ種子のエタノール抽出物に強いヒスタミンの遊離抑制作用があることを発見するに至った。そして、鋭意研究の結果、シソ種子のアルコール抽出物に含まれるアビゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸にヒスタミン遊離抑制作用があることを見出した。特に、アビゲニンは、従来にはないきわめて優れたヒスタミン遊離抑制作用を示した。

【0005】本発明の目的は、Ⅰ型アレルギーの化学伝達物質であるヒスタミンの遊離抑制効果がきわめて良好で、アレルギー性疾患を効果的に予防および治療し得る天然物由来のヒスタミン遊離抑制剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】前記課題を解決するための本発明のヒスタミン遊離抑制剤は、アビゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸から選ばれる1種または2種以上を有効成分とすることを特徴とする。本発明のヒスタミン遊離抑制剤は、アビゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸から選ばれる1種または2種以上を含むシソ種子のアルコール抽出物を含有してなることを特徴とする。本発明のヒスタミン遊離抑制剤は、アビゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸から選ばれる1種または2種以上を含むシソ種子のアルコール抽出物を酢酸エチルと水に分配し、この酢酸エチル層から得られる酢酸エチル分配物を含有してなることを特徴とする。

【0007】前記シソ種子としては、脱脂シソ種子を用

3

いるのが望ましい。前記シソ種子に代えて、エゴマ種子を用いてもよい。

【0008】また、本発明の抗アレルギー剤は、前記ヒスタミン遊離抑制剤を含有することを特徴とする。本発明のアレルギー予防外用製剤は、前記ヒスタミン遊離抑制剤を含有することを特徴とする。本発明のアレルギー予防食品は、前記ヒスタミン遊離抑制剤を含有することを特徴とする。

【0009】発明者らの調査の結果、シソ科植物の抽出物の抗アレルギー作用については、特開平9-87189号公報に、シソの葉、花、根などの抽出物に、ヒスタミン遊離抑制に起因する抗アレルギー作用が開示されている（明細書【0021】参照）。しかしながら、シソ種子の抽出物に含まれるヒスタミン遊離抑制物質（アビゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸）については、いずれも、従来からヒスタミンの遊離抑制作用が知られるところでなく、今回の研究によって明らかにされたものである。

【0010】シソの種子と葉の抽出物については、種子にはアグリコンが多く、葉には配糖体が多いという点で明らかな差がみられる。シソ葉の例にみられるように、自然界に分布するフラボノイドは配糖体の形を取ることが多く、アグリコンが多量に含有されるという事実は注目に値する。本発明では、前記ヒスタミン遊離抑制物質（アビゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸）を種子部から効率よく抽出し、医薬品のみならず、外用製剤（医薬部外品および化粧品を含む）や食品等に配合することを可能にしている。

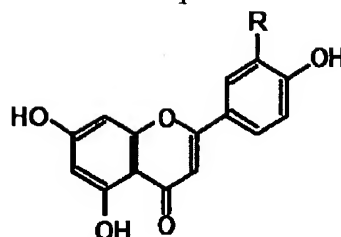
【0011】また、本発明者らは、シソ種子と同じシソ科シソ属に分類されるエゴマ種子についても、種々の実験を行ったところ、エゴマ種子のアルコール抽出物にもヒスタミン遊離抑制物質（アビゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸）が含まれることを確認した。すなわち、エゴマ種子からも、シソ種子と同様の方法で、ヒスタミン遊離抑制剤を得ることができる。

【0012】なお、エゴマは、シソ科シソ属に分類される東南アジア原産の一年草で、油料作物である。全体にシソに似ており、茎は方形で、卵円形の葉を対生し、夏に白い小花をつける。種子はシソよりやや大きく、秋に収穫される。エゴマ種子からとれる油は、エゴマ油または荏の油として知られ、食用、ペイントの原料に用いられる。また、油かすは肥料、飼料として利用されている。従来、エゴマの葉に含まれる生理活性物質の報告は存在するが、種子についての報告はほとんどない。

【0013】アビゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸の構造式は、次に示すとおりである。

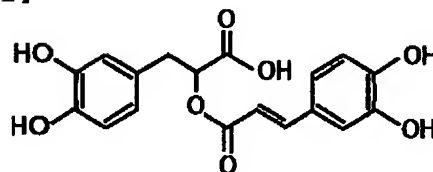
【化1】

4



R=OH ルテオリン
=OCH₃ クリソエリオール
=H アビゲニン

【化2】



ロスマリン酸

20 【0014】アビゲニンの生理活性については、抗癌性、抗炎症作用等が知られている。アビゲニンは、エゴマおよびシソの種子および葉から抽出・精製する他、高粱の包葉、種子、茎を溶剤抽出することによって得ることが可能である。

【0015】クリソエリオールの生理活性については、抗癌性、抗菌性を有するとの報告がわずかにある程度である。

【0016】ルテオリンは、一般にマメ科の植物（ジギタリス等）中に配糖体として存在することが知られる。ルテオリンの生理活性については、抗酸化活性、ヒアルロニダーゼ阻害活性等が知られている。ルテオリンは、エゴマおよびシソの種子および葉から抽出・精製する他、柑橘系の果皮等からも抽出・精製することが可能である。ただし、エゴマおよびシソの葉に含まれるルテオリンは微量であり、工業化に際しては、これらの種子を用いるのが望ましい。

40 【0017】ロスマリン酸の生理活性については、抗炎症、抗アレルギー作用が知られている。ロスマリン酸は、エゴマまたはシソの種子および葉から抽出・精製する他、その他のシソ科植物の含水アルコール抽出によって得ることが可能である。

【0018】シソ種子およびエゴマ種子を原料として、アビゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸を抽出するために用いる溶媒は、エタノールを用いるのが望ましい。エタノールを用いると、有効成分が効率よく抽出されると同時に外用、食用のいずれの用途であっても使用することができる。なお、その他の抽出溶媒としては、酢酸エチル、アセトン、メタノール、ブタノール等を用いることも可能である。抽出溶媒としてアルコールを用いる場合のアルコール濃度について

50

は、70～85% (v/v) に調製するのが望ましい。70% (v/v) 未満であると、有効成分の抽出量が不十分になり、また、85% (v/v) を超えると、シソ種子またはエゴマ種子の油分がアルコール中に溶け出しやすくなるからである。なお、アルコール抽出は、有効成分の含有率を向上させるため、種々の濃度で繰り返して行うのが望ましい。

【0019】シソ種子およびエゴマ種子のアルコール抽出物には、通常、ヒスタミン遊離抑制物質として、アピゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸がすべて含まれる。しかしながら、抽出条件等によりいずれかの物質が存在しなくとも、これらのうち少なくとも1種または2種以上が含まれていれば足りる。

【0020】シソ種子またはエゴマ種子のアルコール抽出物を酢酸エチルと水により分配するのは、これらの分配により有効成分の濃度を大幅に上昇させることができるからである。分配層のうち、酢酸エチル層にはアピゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸が高濃度に含有され、水層には、配糖体等の不活性成分が移行する。したがって、この酢酸エチル層を分取することで、有効成分を効率よく濃縮することが可能になる。

【0021】前記アルコール抽出物および酢酸エチル分配物は、そのままでもヒスタミン遊離抑制剤とすることができるが、これらに含まれる有効成分を精製することが可能である。例えば、アピゲニンを精製する場合、酢酸エチル層をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し（クロロホルム：メタノール＝10：1）、最も活性の高いフラクションを回収し、高速液体クロマトグラフィーにより単離することができる。

【0022】本発明において、シソ種子またはエゴマ種子を用いる場合、これらの脱脂物を用いてアルコール抽出すると、有効成分の濃度を大幅に上昇させることができる。これは、有機溶剤によって除かれたシソ種子およびエゴマ種子の油分にはアピゲニン、クリソエリオール等の生理活性成分が殆ど含まれず、脱脂粕中に有効成分が濃縮されるためである。シソ種子およびエゴマ種子の脱脂用の有機溶剤としては、ヘキサンを用いるとよい。抽出油分を食用油として使用し得るとともに、脱脂残渣からの抽出物を食品素材等として使用できるためである。また、脱脂残渣からの抽出物を食品以外の用途に用いる場合は、ヘキサンに限ることなく、その他の非極性溶媒を用いることも可能である。

【0023】本発明のヒスタミン遊離抑制剤は、ヒスタミンの遊離抑制作用がきわめて高いため、抗アレルギー剤として医薬品等に配合するとよい。I型アレルギーの発症過程において、感作細胞からヒスタミンを遊離させるべくすることから、アレルギー性疾患を効果的に治療および予防することができる。

【0024】また、本発明のヒスタミン遊離抑制剤は、

医薬品として用いるほか、医薬部外品、化粧品、食品等に配合することができる。特に、医薬部外品や化粧品等の外用製剤や各種食品にヒスタミン遊離抑制剤を配合すると、日常生活において手軽に抗アレルギー物質を摂取することが可能になり、アレルギーの予防に役立つ。また、本発明によるヒスタミン遊離抑制剤の長期投与によってアレルギー体質の改善にも優れた効果を得ることができる。

【0025】ヒスタミン遊離抑制剤を外用製剤として用いる場合の形態は、任意に選択することができ、例えば、クリーム、軟膏、化粧水、ローション、乳液、パック、オイル、石鹸（薬用石鹸も含む）、洗顔料、浴用剤、シャンプー、リンス、スプレー等とすることができる。その他、衛生綿類、ウェットティッシュ等の不織布に付着させたり、歯磨き粉などの口腔化粧品等としても利用可能である。

【0026】また、ヒスタミン遊離抑制剤を食品素材として用いる場合は、菓子類（ガム、キャンディー、チョコレート、スナック、ゼリー等）、麺類（そば、うどん、ラーメン等）、スープ類、飲料（ジュース、酒、ミネラルウォーター、コーヒー、茶等）をはじめとする一般食品および、健康食品、栄養補助食品（栄養ドリンク等）に配合することができる。また、インスタント食品に添加してもよい。例えば、ヒスタミン遊離抑制剤を粉末セルロースとともにスプレードライまたは凍結乾燥したものを、粉末、顆粒、錠剤または溶液にすることで容易に食品に配合することができる。

【0027】本発明のヒスタミン遊離抑制剤の投与方法については、経口または非経口投与のいずれでもよい。

経口投与する場合は、軟・硬カプセル剤または錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤として投与することができ、非経口投与する場合は、液状、固体状または懸濁液で投与することができる。投与方法としては、局所組織内投与、皮内、皮下、筋肉内および静脈内注射などの他、外用的投与方法として、局所への塗布、噴霧、坐剤、膀胱内注射としても用いることができる。投与量は、投与方法、病状、患者の年齢等によって変化し得るが、大人では、通常、1日当たり有効成分として0.5～5000mg、子供では通常0.5～3000mgが適当である。ヒスタミン遊離抑制剤の有効成分濃度については、剤型によって適宜変更することが可能であるが、通常、経口または粘膜吸収により投与される場合は約0.3～15.0wt%、非経口投与による場合は、0.01～1.0wt%程度にするとよい。なお、上記投与量については、一例であり、種々の状況に応じて適宜変更可能である。

【0028】本発明のヒスタミン遊離抑制剤を医薬品、医薬部外品、化粧品または食品に配合する場合、一般的に用いられる各種成分と併用することが可能である。例えば、油分（動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス

油、シリコン油、高級アルコール、リン脂質、脂肪酸等)、界面活性剤(アニオン性、カチオン性、両性または非イオン性)、ビタミン類(ビタミンA、B、C、D、E、葉酸、ニコチン酸、パントテン酸、ビチオン)、紫外線吸収剤(p-アミノ安息香酸、アントラニル、サルチル酸、クマリン、ベンゾトリアゾール、テトラゾール、イミダゾリン、ピリミジン、ジオキサソ、フラン、ピロン、カンファー、核酸、アラントインおよびそれらの誘導体、アミノ酸系化合物、シコニン、バイカリン、バイカレイン、ベルベリン等)、抗酸化剤(ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアセレン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、パラヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、セサモール、セサモリン、ゴシボール等)、増粘剤(ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ニトロセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメタクリレート、ポリアクリル酸塩、カルボキシビニルポリマー、アラビアゴム、トラガントゴム、寒天、カゼイン、デキストリン、ゼラチン、ベクチン、デンプン、アルギン酸およびその塩等)、保湿剤(プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、コンドロイチン硫酸およびその塩、ヒアルロン酸およびその塩、乳酸ナトリウム等)、その他、低級アルコール、多価アルコール、水溶性高分子、pH調整剤、防腐剤、着色料、香料、清涼剤、安定化剤、動・植物抽出物(フェルラ酸、 γ -オリザノール等)、動・植物性蛋白質およびその分解物、動・植物性多糖類およびその分解物、動・植物性糖蛋白質およびその分解物、微生物培養代謝成分、血流促進剤、消炎剤、細胞賦活剤、アミノ酸およびその塩、角質溶解剤、収斂剤、創傷治療剤、増泡剤、口腔剤、消臭・脱臭剤とともに配合して用いることができる。

【0029】

【発明の効果】I型アレルギーは、感作細胞の空胞形成、膨化、脱顆粒といった形態学的変化に伴うヒスタミンの遊離に起因するものであり、本発明によるヒスタミン遊離抑制剤によって、I型アレルギー反応を大幅に低減することができる。従って、本発明のヒスタミン遊離抑制剤は、I型アレルギーの諸症状である花粉症、喘息、枯れ草熱、鼻炎、蕁麻疹、薬物アレルギーなどを効果的に治療または予防することができる。また、本発明のヒスタミン遊離抑制剤を含有するアレルギー予防外用製剤およびアレルギー予防食品によって、日常の生活の中でアレルギーを予防し、体質の改善を容易に行うことが可能になる。

【0030】

【実施例】以下、本発明の実施例を説明する。

〔ヒスタミン遊離抑制剤の調製〕図1に示すように、まず、シソ種子を破砕したものをヘキサンで還流し、次いで、その残渣(脱脂物)を80%(v/v)エタノールで還流した。次に、80%(v/v)エタノール還流により得られたエタノール抽出物をヘキサンと80%(v/v)メタノールで分配し、このメタノール層の溶媒溜去後、さらに酢酸エチルと水で分配した。酢酸エチル層と水層とを分離後、酢酸エチル層の溶媒を溜去し、酢酸エチル分配物を得た。

【0031】次いで、この酢酸エチル分配物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=10：1)に付し、フラクション1～3に区分した。このうち、最初に溶出されてくるフラクション1を高速液体クロマトグラフィーに付し、クリソエリオールとアビゲニンを単離した。また、次に溶出されるフラクション2については、混合溶媒(クロロホルム：メタノール=15：1)に懸濁してその不溶性画分よりルテオリンを単離した。さらに、最後に溶出されるフラクション3については、高速液体クロマトグラフィーによりロスマリン酸を単離した。

【0032】図1に示すエタノール抽出物を溶媒溜去したものを実施例1とし、このエタノール抽出物を酢酸エチル/水分配し、酢酸エチル層および水層から溶媒溜去して得られた酢酸エチル分配物および水分配物を実施例2および比較例1とした。また、酢酸エチル分配物から単離されたアビゲニン、クリソエリオール、ルテオリン、ロスマリン酸の各精製物をそれぞれ実施例3～実施例6とした。なお、実施例1～実施例6は、シソ種子から得られた抽出物をヒスタミン遊離抑制剤としたが、エゴマ種子からも同様な方法により実施例1～実施例6とほぼ同様な成分割合のヒスタミン遊離抑制剤を得ることができる。

【0033】〔ヒスタミン遊離抑制試験〕次に、実施例1～実施例6について、ヒスタミンの遊離抑制作用を試験した。

(1) 試験方法

脱血致死させたウイスター系雄性ラットの腹腔内液を $7 \times 10^4 / \text{ml}$ に調整し、Tyrode-HEPES緩衝液(pH7.4)に懸濁した(細胞懸濁液)。この細胞懸濁液0.7mlに、試料溶液50 μ lを加えて37℃で5分間インキュベートした後、40 μ g/mlのCOMPOUND48/80を50 μ l添加し、1分間、37℃で反応させた。反応終了後、直ちに氷冷、遠心分離した上清からヒスタミンを抽出、精製し、o-フタルアルデヒドを加えて蛍光強度を測定した(励起波長355nm、蛍光波長450nm)。蛍光強度の測定値に基づいて、次式によりヒスタミン遊離抑制率を算出した。

$$\text{抑制率}(\%) = \{1 - (S - B) / (C - B)\} \times 100$$

0

B: 無刺激の細胞から遊離されるヒスタミン量

C: COMPOUND48/80を加えたときに遊離されるヒスタミン量

S: 試料共存下、COMPOUND48/80によって遊離されるヒスタミン量

【0034】(2) 実施例1(エタノール抽出物)の濃度変化に対するヒスタミン遊離抑制率の変化
 実施例1について、濃度変化に対するヒスタミン遊離抑制作用を調査した。実施例1の試料溶液を各種濃度に調整し、これらの試料溶液のヒスタミン遊離抑制率を前記試験方法によって算出した。結果を図2に示す。

【0035】図2に見られるように、実施例1(シソ種子のエタノール抽出物)は、濃度依存的なヒスタミン遊離抑制作用を示した。なお、図2から、 IC_{50} は、 $50.0 \mu g/ml$ と算出された。

【0036】(3) 実施例1(エタノール抽出物)および実施例2(酢酸エチル分配物)のヒスタミン遊離抑制作用の比較

次に、実施例1および実施例2について、ヒスタミン遊離抑制作用の差異を試験した。実施例1および実施例2の試料溶液は、 $125 \mu g/ml$ とし、前記試験方法によってヒスタミン遊離抑制率を算出した。なお、比較例として、図1に示す酢酸エチルの水分分配物(比較例1)についても、同様な条件により、ヒスタミン遊離抑制率を算出した。結果を図3に示す。

【0037】図3に示すように、実施例1(エタノール抽出物)は、 $125 \mu g/ml$ の濃度において、ヒスタミン遊離抑制率が67%であったのに対し、実施例2(酢酸エチル分配物)は、ヒスタミン遊離抑制率が97%を示した。これは、実施例2(酢酸エチル分配物)には、ヒスタミン遊離抑制物質として有効なアビゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸が高濃度に濃縮されたためと考えられる。なお、水分分配物(比較例1)には、エタノール抽出物に含有される不活*

*性成分が分配されたため、ヒスタミン遊離抑制率が実施例1および実施例2に比べ低い値となったと考えられる。

【0038】(4) 実施例3(アビゲニン精製物)、実施例4(クリソエリオール精製物)、実施例5(ルテオリン精製物)および実施例6(ロスマリン酸精製物)のヒスタミン遊離抑制作用

実施例3～実施例6のポリフェノール4種類(アビゲニン、クリソエリオール、ルテオリンおよびロスマリン酸)の精製物について、ヒスタミン遊離抑制作用を試験した。比較例として、天然物由来の代表的なポリフェノールであるケルセチン(比較例2)、カフェー酸(比較例3)およびカテキン(比較例4)と、抗アレルギー剤であるクロモグリク酸ナトリウム(比較例5)についても、同様な条件でヒスタミン遊離抑制作用を試験した。実施例3～実施例6および比較例2～比較例5の試料溶液を $125 \mu g/ml$ に調製し、前記試験方法によってヒスタミン遊離抑制率を算出した。

【0039】図4に示すように、実施例6(ロスマリン酸精製物)については、比較例4(カテキン)よりも、ヒスタミン遊離抑制率が劣るものの、実施例1～3については、比較例2～5よりも、優れたヒスタミン遊離抑制率を示した。特に、実施例3(アビゲニン精製物)については、比較例4(カテキン)の2.5倍程度のヒスタミン遊離抑制率を示した。

【0040】[アレルギー予防外用製剤への適用]次に、本発明のヒスタミン遊離抑制剤をアレルギー予防外用製剤に適用する例を示す。なお、下記表中、「シソ種子のエタノール抽出物」および「エゴマ種子のエタノール抽出物」は、前記実施例1と同様の抽出条件で得られたエタノール抽出物を乾燥し、粉末にしたものである。また、「シソ種子の酢酸エチル分配物」および「エゴマ種子の酢酸エチル分配物」は、前記実施例2と同様の抽出条件で得られた酢酸エチル分配物を乾燥し、粉末にしたものである。

配合例1: 乳液

wt%

スクワラン	5.0
オリーブ油	5.0
ホホバ	5.0
セチルアルコール	1.5
グリセリンモノステアレート	2.0
ポリヒドロキシ(20)セチルエーテル	3.0
ポリヒドロキシ(20)リルノモノステアレート	2.0
1,3-ブチレンジグリコール	1.0
グリセリン	2.0
水	68.5
シソ種子のエタノール抽出物	5.0
香料、防腐剤	適量

【0041】

配合例2: ビールオフパック

wt%

11

グリセリン	5.0
プロピレングリコール	4.0
ポリビニルアルコール	15.0
エタノール	8.0
ポリオキシエチレングリコール	1.0
エンメイソウ	5.0
水	57.0
エゴマ種子のエタノール抽出物	5.0
香料、防腐剤	適量

【0042】

10

配合例3：コールドクリーム	wt%
サラシミツロウ	11.0
流動パラフィン	26.0
ラノリン	10.0
アーモンド油	15.0
ホウ砂	0.5
水	34.5
シソ種子の酢酸エチル分配物	3.0
香料	適量
防腐剤	適量

【0043】

配合例4：シャンプー	wt%
ラウリル硫酸トリエタノールアミン	5.0
オレキシルセチル硫酸ナトリウム	12.0
1,3-ブチレングリコール	4.0
ラウリン酸ジエタノールアミド	2.0
エデト酸二ナトリウム	0.1
水	73.9
エゴマ種子の酢酸エチル分配物	3.0
香料	適量
防腐剤	適量

【0044】

配合例5：ボディークリーム	wt%
ラウリン酸カリウム	15.0
ミリスチン酸カリウム	5.0
プロピレングリコール	5.0
水	72.0
アビゲニン精製物	3.0
pH調整剤	適量
防腐剤	適量

【0045】

配合例6：リンス	wt%
塩化ステアリルトリメチルアンモニウム	2.0
セトステアリアルアルコール	2.0
ポリオキシエチレンラノリンエーテル	3.0
プロピレングリコール	5.0
水	84.0
クリソエリオール精製物	4.0
pH調整剤	適量
防腐剤	適量

【0046】

配合例7：ヘアーリキッド		wt%
エタノール	29.0	
ポリオキシエチレン脂肪酸	10.0	
ポリオキシエチレン脂肪酸	5.0	
トリエタノールアミン	1.0	
水	50.0	
ルテオリン精製物	5.0	
防腐剤	適量	

【0047】

10

配合例8：ヘヤートニック		wt%
エタノール	40.0	
オレイン酸エチル	1.0	
ポリオキシエチレン(40)硬化ヒマ油	2.0	
水	52.0	
ロスマリン酸精製物	5.0	

【0048】

配合例9：顆粒浴用剤		wt%
炭酸水素ナトリウム	60.0	
無水硫酸ナトリウム	32.0	
ホウ砂	3.0	
シソ種子の酢酸エチル分配物	1.0	
シソ種子のアルコール抽出物	4.0	

【0049】

配合例10：練歯磨		wt%
炭酸カルシウム	50.0	
グリセリン	20.0	
カラゲナン	0.5	
カルボキシメチルセルロース	1.0	
ラウリルジエタノールアマイド	1.0	
ショ糖モノラウレート	2.0	
香料	1.0	
サッカリン	0.1	
水	24.1	
エゴマ種子の酢酸エチル分配物	0.1	
エゴマ種子のエタノール抽出物	0.2	

【0050】

配合例11：洗口剤		wt%
エタノール	20.0	
香料	1.0	
ラウリルジエタノールアマイド	0.3	
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.1	
サッカリンナトリウム	0.05	
水	77.55	
アピゲニン精製物	0.3	
ルテオリン精製物	0.7	

【0051】

配合例12：うがい用錠剤		wt%
炭酸水素ナトリウム	54.0	
クエン酸	17.0	

15

16

無水硫酸ナトリウム	12.8
第2リン酸ナトリウム	10.0
ポリエチレングリコール	3.0
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.1
香料	2.0
オレイン酸	0.1
クリソエリオール精製物	0.5
ロスマリン酸精製物	0.5

【0052】上記配合例1～12に示したアレルギー予 *できる。

防外用製剤は、抗アレルギー物質（アピゲニン、クリソ 10 エリオール、ルテオリン、ロスマリン酸）が皮膚などを通して体内に取り込まれ、I型アレルギーに起因する疾患を予防することができる。特に、乳液や浴用剤等の比較的使用頻度の高い外用製剤にヒスタミン遊離抑制剤を配合すると、優れた抗アレルギー効果を期待することが*

【0053】[アレルギー予防食品への適用] 本発明のヒスタミン遊離抑制剤をアレルギー予防食品に適用する例を示す。なお、下記表中、「シソ種子のエタノール抽出物」および「エゴマ種子のエタノール抽出物」は、前記実施例1と同様の抽出条件で得られたエタノール抽出物を乾燥し、粉末にしたものである。

配合例13：チューインガム①	wt%
ガムベース	25.0
グルコース	24.0
砂糖	48.0
香料	1.0
シソ種子のエタノール抽出物	2.0

【0054】

配合例14：チューインガム②	wt%
ガムベース	20.0
グルコース	10.0
砂糖	51.5
水飴	16.0
香料	0.5
エゴマ種子のエタノール抽出物	2.0

【0055】

配合例15：キャンディー	wt%
砂糖	50.0
水飴	33.0
有機酸	2.0
香料	0.2
水	14.4
エゴマ種子のエタノール抽出物	0.4

【0056】

配合例16：ドロップ	wt%
砂糖	58.0
水飴	40.0
有機酸	1.0
アピゲニン精製物	1.0
香料	適量
色素	適量

【0057】

配合例17：チョコレート	wt%
ビタチョコレート	18.0
カカオバター	16.5
粉糖	42.0

17

18

全脂粉乳	22.0
レンチン	0.5
クリソエリオール精製物	1.0
香料	適量

【0058】

配合例18：キャラメル	wt%
砂糖	39.0
水あめ	38.0
練乳	15.5
小麦粉	5.0
バター	0.5
ショートニングオイル	1.0
ルテオリン精製物	1.0
香料	適量

【0059】

配合例19：ゼリー	wt%
砂糖	38.0
水あめ	42.5
寒天	1.5
ブドウ糖	5.0
水	12.0
ロスマリン酸精製物	1.0
着色料・香料	適量

【0060】

配合例20：ヨーグルト	wt%
脱脂乳	88.0
脱脂粉乳	0.5
ショ糖	10.0
天然果汁	1.0
シソ種子のエタノール抽出物	0.5
着色料・香料	適量

【0061】

配合例21：ビスケット	wt%
小麦粉	67.5
砂糖	10.0
ショートニング	15.0
食塩	1.0
膨剤	1.0
転化糖	5.0
エゴマ種子のエタノール抽出物	0.5

【0062】上記配合例13～21のアレルギー予防食品によると、抗アレルギー物質（アピゲニン、クリソエリオール、ルテオリン、ロスマリン酸）を容易に摂取することが可能となり、I型アレルギーに起因する疾患を効果的に予防することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施例によるヒスタミン遊離抑制剤の調製方法を説明するための工程図である。

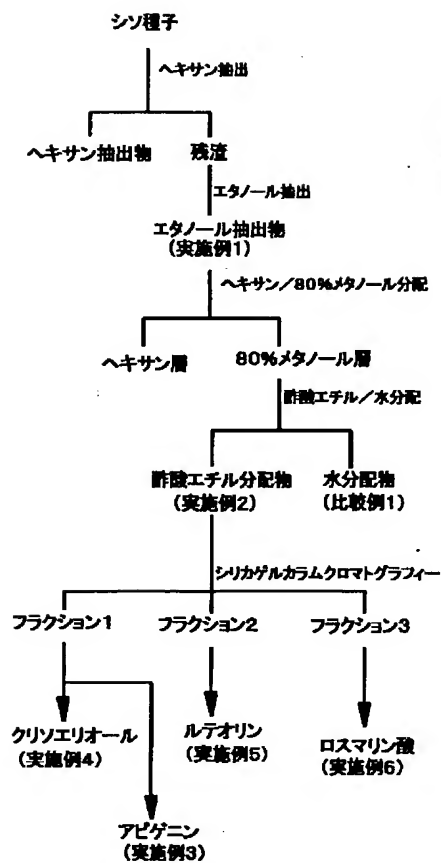
*【図2】本発明の実施例によるシソ種子エタノール抽出物の濃度変化に対するヒスタミン遊離抑制率の変化を示す特性図である。

【図3】本発明の実施例によるシソ種子エタノール抽出物の各種分配物のヒスタミン遊離抑制率を示すグラフである。

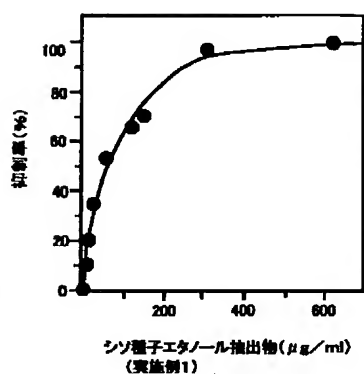
【図4】本発明の実施例および比較例による各種精製物のヒスタミン遊離抑制率を示すグラフである。

*

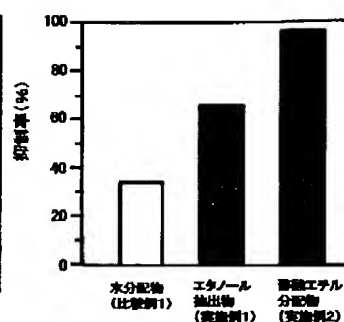
【図1】



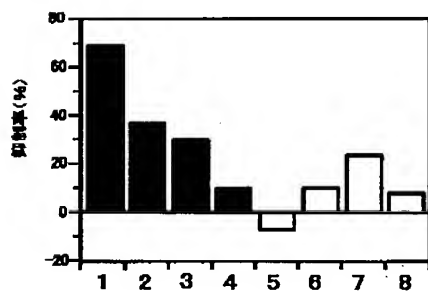
【図2】



【図3】



【図4】



1. アピゲニン精製物 (実施例3)
2. クリソエリオール精製物 (実施例4)
3. ルテオリン精製物 (実施例5)
4. ロスマリン酸精製物 (実施例6)
5. ケルセチン (比較例2)
6. カフェー酸 (比較例3)
7. カテキン (比較例4)
8. クロモグリク酸ナトリウム (比較例5)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷)	識別記号	F I	テマコード(参考)
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	B 4 C 0 8 3
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	K 4 C 0 8 6
			W 4 C 0 8 8
			U 4 C 2 0 6
	7/06	7/06	
	7/26	7/26	
	7/48	7/48	
	7/50	7/50	
	31/235 A B F	31/235 A B F	
	35/78 A E D	35/78 A E D Q	
// A 2 3 C 9/123		A 2 3 C 9/123	
C 0 7 D 311/30		C 0 7 D 311/30	
(72)発明者 岡田 忠司			
愛知県一宮市北方町北方字沼田一番地 オ			
リザ油化株式会社内			
(72)発明者 村井 弘道			
愛知県一宮市北方町北方字沼田一番地 オ			
リザ油化株式会社内			

Fターム(参考) 4B001 AC21 EC99
4B014 GB01 GB06 GB13 GG09 GG18
GK12 GL03
4B018 LB01 LB02 LB07 LB08 MD08
MD56 MD61 ME07
4B032 DB21 DK05 DK29 DK30 DL20
DP08
4C062 EE54
4C083 AA082 AA111 AA112 AA122
AB272 AB282 AB312 AB322
AB352 AB472 AC022 AC072
AC102 AC122 AC182 AC242
AC252 AC302 AC341 AC342
AC352 AC402 AC422 AC432
AC532 AC542 AC642 AC692
AC782 AC841 AC842 AC862
AC902 AD042 AD112 AD222
AD272 AD352 AD512 BB51
CC05 CC07 CC23 CC25 CC32
CC37 CC38 CC39 CC41 DD15
DD16 DD22 DD23 DD27 DD31
EE13 EE21 EE22 EE31 EE41
4C086 AA01 AA02 BA08 GA17 MA01
MA02 MA03 MA04 MA09 MA52
MA63 NA14 ZA08 ZA33 ZA34
ZA36 ZA54 ZA59 ZA66 ZA72
ZA89 ZB13 ZC13 ZC14 ZC41
4C088 AB38 AC04 BA10 BA11 BA31
MA01 MA52 MA63 NA14 ZA08
ZA33 ZA34 ZA36 ZA54 ZA59
ZA66 ZA72 ZA89 ZB13 ZC13
ZC14 ZC41
4C206 AA01 AA02 DB20 MA02 MA03
MA04 MA13 MA72 MA83 NA14
ZA08 ZA33 ZA34 ZA36 ZA54
ZA59 ZA66 ZA72 ZA89 ZB13
ZC13 ZC14 ZC41

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-086510

(43)Date of publication of application : 28.03.2000

(51)Int.Cl.

A61K 31/35
A21D 13/08
A23G 1/00
A23G 3/00
A23G 3/30
A23L 1/30
A61K 7/00
A61K 7/06
A61K 7/26
A61K 7/48
A61K 7/50
A61K 31/235
A61K 35/78
// A23C 9/123
C07D311/30

(21)Application number : 10-261889

(71)Applicant : ORIZA YUKA KK

(22)Date of filing : 16.09.1998

(72)Inventor : AOYAMA CHIHIRO
YAMAMOTO HIROYO
OKADA TADASHI
MURAI HIROMICHI

(54) HISTAMINE RELEASE INHIBITOR

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a histamine release inhibitor originated from naturally occurring substances, extremely good in the action of inhibiting the release of the histamine which is a chemical mediator for type I allergy, and capable of effectively preventing and treating allergic diseases.

SOLUTION: This histamine release inhibitor contains one or more kinds of compounds selected from apigenin, chrysoeriol, luteolin and rosmarinic acid as active ingredients. This histamine release inhibitor preferably contains an alcoholic extract which is obtained from perilla seeds and contains one or more kinds of compounds selected from apigenin, chrysoeriol, luteolin and rosmarinic acid. This histamine release inhibitor more preferably contains an ethyl acetate partition which is obtained from an ethyl acetate layer. The ethyl acetate layer is obtained by partitioning the above alcoholic extract between ethyl acetate and water. Defatted perilla seeds are desirably used as the perilla seeds. Perilla ocymoides seeds

First Hit**End of Result Set**

L6: Entry 1 of 1

File: JPAB

Mar 28, 2000

PUB-NO: JP02000086510A
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 2000086510 A
TITLE: HISTAMINE RELEASE INHIBITOR

PUBN-DATE: March 28, 2000

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

AOYAMA, CHIHIRO

YAMAMOTO, HIROYO

OKADA, TADASHI

MURAI, HIROMICHI

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

ORIZA YUKA KK

APPL-NO: JP10261889

APPL-DATE: September 16, 1998

INT-CL (IPC): A61 K 31/35; A21 D 13/08; A23 G 1/00; A23 G 3/00; A23 G 3/30; A23 L 1/30; A61 K 7/00; A61 K 7/06; A61 K 7/26; A61 K 7/48; A61 K 7/50; A61 K 31/235; A61 K 35/78; A23 C 9/123; C07 D 311/30

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a histamine release inhibitor originated from naturally occurring substances, extremely good in the action of inhibiting the release of the histamine which is a chemical mediator for type I allergy, and capable of effectively preventing and treating allergic diseases.

SOLUTION: This histamine release inhibitor contains one or more kinds of compounds selected from apigenin, chrysoeriol, luteolin and rosmarinic acid as active ingredients. This histamine release inhibitor preferably contains an alcoholic extract which is obtained from perilla seeds and contains one or more kinds of compounds selected from apigenin, chrysoeriol, luteolin and rosmarinic acid. This histamine release inhibitor more preferably contains an ethyl acetate partition which is obtained from an ethyl acetate layer. The ethyl acetate layer is obtained by partitioning the above alcoholic extract between ethyl acetate and water. Defatted perilla seeds are desirably used as the perilla seeds. Perilla ocymoides seeds may be used in place of the perilla seeds. The allergy-preventing preparation for external use and the allergy-preventing food contain the histamine release inhibitor.

COPYRIGHT: (C) 2000, JPO

First Hit**End of Result Set**

L5: Entry 16 of 16

File: DWPI

Mar 28, 2000

DERWENT-ACC-NO: 2000-368836

DERWENT-WEEK: 200035

COPYRIGHT 2004 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Histamine free inhibitor useful for prevention and treatment of allergic disorder comprises apogenin, chrysoeriol, luteolin and resomarinic acid - comprises apogenin, chrysoeriol, luteolin and resomarinic acid

PATENT-ASSIGNEE:

ASSIGNEE

CODE

ORIZA YUKA KK

ORIZN

PRIORITY-DATA: 1998JP-0261889 (September 16, 1998)

Search Selected

Search ALL

Clear

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
<input type="checkbox"/> JP 2000086510 A	March 28, 2000		013	A61K031/35

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-NO	DESCRIPTOR
JP2000086510A	September 16, 1998	1998JP-0261889	

INT-CL (IPC): A21 D 13/08; A23 C 9/123; A23 G 1/00; A23 G 3/00; A23 G 3/30; A23 L 1/30; A61 K 7/00; A61 K 7/06; A61 K 7/26; A61 K 7/48; A61 K 7/50; A61 K 31/235; A61 K 31/35; A61 K 35/78; C07 D 311/30

ABSTRACTED-PUB-NO: JP2000086510A

BASIC-ABSTRACT:

NOVELTY - Histamine free inhibitor comprises apogenin, chrysoeriol, luteolin and resomarinic acid.

USE - The inhibitor is used for external preparations to prevent and treat allergic disease and as allergy preventing foodstuffs (claimed). Also prevents pollinosis, asthma, withering, rhinitis, urticaria, drug allergy. Intraperitoneal fluid was extracted from the blood of Male Wister rat, adjusted to 7 multiply 104/ml. It was suspended in Tyrode-HEPES buffer to form cell suspension. 50 mu l of sample solution was added to 0.7 ml of cell suspension and incubated. 40 mu g/ml of compound 48/80 was added to the above solution and maintained at 37 deg. C for 1 minute. The histamine free suppression effect in the sample containing ethanol extract was evaluated. Histamine was extracted and refined from supernatant liquid. It was centrifuged immediately and O-phthalaldehyde was added and then fluorescence intensity was measured. From the fluorescence intensity, rate of histamine suppression was calculated. IC50 value was found to be 50 mu g/ml.

ADVANTAGE - Histamine free inhibitor reduces the type I allergic reaction.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: HISTAMINE FREE INHIBIT USEFUL PREVENT TREAT ALLERGIC DISORDER COMPRISE
ACID COMPRISE ACID

DERWENT-CLASS: B05 D13 D21 E19

CPI-CODES: B14-G02A; B14-L09; D03-H01T; D08-B; E10-C04;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M1 *01*

Fragmentation Code

M423 M431 M782 M903 P431 Q211 V400 V404 V406

Chemical Indexing M2 *02*

Fragmentation Code

D013 D023 D120 G015 G100 H4 H404 H444 H8 J5

J521 M1 M113 M280 M320 M412 M431 M511 M520 M531

M540 M782 M903 M904 P431 Q211

Specific Compounds

08504K 08504M 08504T

Chemical Indexing M3 *02*

Fragmentation Code

D013 D023 D120 G015 G100 H4 H404 H444 H8 J5

J521 M1 M113 M280 M320 M412 M431 M511 M520 M531

M540 M782 M903 M904 P431 Q211

Specific Compounds

08504K 08504M 08504T

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C2000-111635

may be used in place of the perilla seeds. The allergy-preventing preparation for external use and the allergy-preventing food contain the histamine release inhibitor.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The histamine isolation inhibitor which makes an active principle one sort chosen from apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, and a loss marine acid, or two sorts or more.

[Claim 2] the beefsteak plant containing one sort chosen from apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, and a loss marine acid, or two sorts or more -- the histamine isolation inhibitor which comes to contain the alcoholic extract of a seed.

[Claim 3] the beefsteak plant containing one sort chosen from apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, and a loss marine acid, or two sorts or more -- the histamine isolation inhibitor which comes to contain the ethyl-acetate distribution object which distributes the alcoholic extract of a seed to ethyl acetate and water, and is obtained from this ethyl-acetate layer.

[Claim 4] said beefsteak plant -- a seed -- cleaning -- a beefsteak plant -- the histamine isolation inhibitor according to claim 2 or 3 using a seed.

[Claim 5] said beefsteak plant -- the histamine isolation inhibitor according to claim 2, 3, or 4 replace with a seed and using a sesame seed.

[Claim 6] The antiallergic agent which comes to contain the histamine isolation inhibitor of a publication in any 1 term of said claims 1-5.

[Claim 7] Allergy prevention external preparations which come to contain the histamine isolation inhibitor of a publication in any 1 term of said claims 1-5.

[Claim 8] Allergy prevention food which comes to contain the histamine isolation inhibitor of a publication in any 1 term of said claims 1-5.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention is applied to the drugs for being related with a histamine isolation inhibitor, for example, preventing and treating the allergosis, quasi drugs, cosmetics, food, etc.

[0002]

[Description of the Prior Art] The allergic disease which increased quickly in recent years is a serious social problem to which morbidity exceeds 20%. The case accompanied by a critical symptom is also seen, so that especially pollinosis at the beginning of spring and the atopic dermatitis which shows breadth until it results [from the younger age group] in an adult cause trouble to everyday life. Allergy is classified into four molds (I-beam-IV mold) from the device of the onset. Among these, the I-beam allergy in which a gamma-E-globulin (IgE) antibody mainly participates is allergy with most occurrence frequency. It is as follows when the process of the onset of I-beam allergy is divided roughly into a three-stage. That is, in the 1st step, the antigen of foreignness trespasses upon the inside of the body, and an IgE antibody is produced by the immunocompetent cell system. the mast cell from which an IgE antibody is distributed over the favorite site of allergic responses, such as a respiratory tract, the skin, and a digestive organ, -- or it fixes to the basophilic leucocyte in blood, and sensitization is materialized. In the 2nd step, to this sensitized cell, an antigen contacts again and a cell separates the chemical transmitter called a lifting, a histamine, serotonin, SRS-A, etc. in vacuolation, plumping, and a morphologic change called degranulation. And in the 3rd step, contraction of smooth muscles, such as a bronchial tube muscle and an alimentary canal, sthenia of capillary permeability, the migration of neutrophil leucocyte, condensation of a platelet, etc. take place with the chemical transmitter which separated, consequently allergy symptoms, such as asthma, gastrointestinal allergy accompanied by low back pain or diarrhea, nasal allergy, and urticaria, are discovered. For example, the symptom that the rubor accompanied by the itching, the bulging conversion (urticaria) and the bulging nose, and an eye cause inflammation on the skin, and become itchy at it, and secretion of the pituita or a tear prospers, or the symptom (bronchial asthma) which a trachea is got blocked and starts the fit of dyspnea is classified as allergosis with this mold.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] Recently, research which paid its attention to the isolation depressant action of the histamine by the 2nd above-mentioned step is done for prevention of the disease by such I-beam allergy, or a therapy. That is, by controlling isolation of a histamine, the 2nd-step advance is suppressed and many symptoms of the allergy of the 3rd step are prevented. For example, TORANISUTO, disodium cromoglycate, etc. are known as matter which has histamine isolation depressant action.

[0004] this invention persons -- a beefsteak plant -- the extract of a seed -- various experiments -- carrying out -- a beefsteak plant -- it came to discover that the isolation depressant action of a histamine strong against the ethanol extract of a seed occurs. and the result of wholeheartedly research -- a beefsteak plant -- it found out that histamine isolation depressant action was in the apigenin contained in

the alcoholic extract of a seed, chestnut SOERI oar, luteolin, and a loss marine acid. Especially apigenin showed the extremely excellent histamine isolation depressant action which is not in the former.

[0005] The purpose of this invention has the very good isolation depressor effect of the histamine which is the chemical transmitter of I-beam allergy, and it is to offer the histamine isolation inhibitor of the natural product origin which can prevent and treat an allergic disease effectively.

[0006]

[Means for Solving the Problem] The histamine isolation inhibitor of this invention for solving said technical problem is characterized by making into an active principle one sort chosen from apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, and a loss marine acid, or two sorts or more. the beefsteak plant containing one sort as which the histamine isolation inhibitor of this invention is chosen from apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, and a loss marine acid, or two sorts or more -- it is characterized by coming to contain the alcoholic extract of a seed. the beefsteak plant containing one sort as which the histamine isolation inhibitor of this invention is chosen from apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, and a loss marine acid, or two sorts or more -- the alcoholic extract of a seed is distributed to ethyl acetate and water, and it is characterized by coming to contain the ethyl-acetate distribution object obtained from this ethyl-acetate layer.

[0007] said beefsteak plant -- as a seed -- cleaning -- a beefsteak plant -- it is desirable to use a seed. said beefsteak plant -- it may replace with a seed and a sesame seed may be used.

[0008] Moreover, the antiallergic agent of this invention is characterized by containing said histamine isolation inhibitor. Allergy prevention external preparations of this invention are characterized by containing said histamine isolation inhibitor. Allergy prevention food of this invention is characterized by containing said histamine isolation inhibitor.

[0009] About the antiallergic operation of the extract of the Lamiaceae vegetation, the antiallergic operation which originates [JP,9-87189,A] in extracts, such as a leaf of a beefsteak plant, a flower, and a root, at histamine isolation control is indicated as a result of investigation of artificers (refer to specification [0021]). however, a beefsteak plant -- about the histamine isolation inhibitor (apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, and loss marine acid) contained in the extract of a seed, the isolation depressant action of a histamine is not just going to be known from the former, and each is shown clearly by this research.

[0010] About the seed of a beefsteak plant, and the extract of a leaf, a clear difference is seen in that a seed has many aglycons and a leaf has many glycosides. a beefsteak plant -- the flavonoid distributed over a nature takes the form of a glycoside in many cases, and the fact that an aglycon contains so much deserves attention so that the example of a leaf may see. In this invention, said histamine isolation inhibitor (apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, and loss marine acid) is efficiently extracted from the seed section, and it makes it possible to blend with not only drugs but external preparations (for quasi drugs and cosmetics to be included), food, etc.

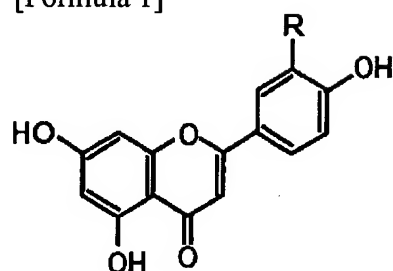
[0011] moreover, this invention persons -- a beefsteak plant -- the same Lamiaceae as a seed -- a beefsteak plant -- also about the sesame seed classified into a group, when various experiments were conducted, it checked that a histamine isolation inhibitor (apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, and loss marine acid) was contained also in the alcoholic extract of a sesame seed. namely, -- from a sesame seed -- a beefsteak plant -- a histamine isolation inhibitor can be obtained by the same approach as a seed.

[0012] in addition, sesame -- Lamiaceae -- a beefsteak plant -- it is the Southeast Asia native therophyte classified into a group, and is an oil crop. The beefsteak plant is resembled at the whole, and it is a rectangle, and a stem is opposite in the leaf of an egg round shape, and attaches a white floret in summer. A seed is a little larger than a beefsteak plant, and is harvested in autumn. The oil which can be taken from a sesame seed is known as sesame oil or an oil of **, and is used for the raw material of edible and paint. Moreover, the oil cake is used as fertilizer and feed. Although the report of the physiological active substance contained in the leaf of sesame exists conventionally, there is almost no report about a seed.

[0013] The structure expression of apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, and a loss marine acid is as

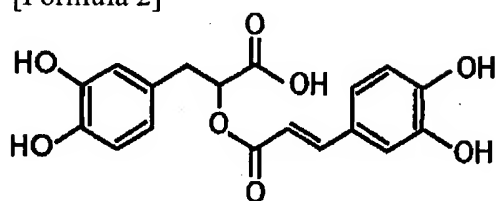
being shown below.

[Formula 1]



R=OH ルテオリン
 =OCH₃ クリソエリオール
 =H アピゲニン

[Formula 2]



ロスマリン酸

[0014] Carcinostatic, anti-inflammatory activity, etc. are known about the bioactive of apigenin. Apigenin is extracted and refined from the seed and leaf of sesame and a beefsteak plant, and also it can be obtained by carrying out solvent extraction of the bract of Takahashi, a seed, and the stem.

[0015] about the bioactive of chestnut SOERI oar, a report that it has carcinostatic and antibacterial comes out to some extent slightly.

[0016] It is known that luteolin generally exists as a glycoside in the vegetation (digitalis etc.) of Leguminosae. Antioxidation activity, hyaluronidase inhibition activity, etc. are known about the bioactive of luteolin. Luteolin is extracted and refined from the seed and leaf of sesame and a beefsteak plant, and also it can be extracted and refined from the pericarp of a citrus system etc. However, the luteolin contained in the leaf of sesame and a beefsteak plant is a minute amount, and it is desirable to use these seeds on the occasion of industrialization. [0017] Anti-inflammation and an antiallergic operation are known about the bioactive of a loss marine acid. A loss marine acid is extracted and refined from the seed and leaf of sesame or a beefsteak plant, and also it can be obtained by the water alcoholic extract of the other Lamiaceae vegetation.

[0018] a beefsteak plant -- as for the solvent used in order to extract apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, and a loss marine acid by using a seed and a sesame seed as a raw material, it is desirable to use ethanol. If ethanol is used, it can be used, even if it is external use and which an edible application at the same time an active principle is extracted efficiently. In addition, as other extracting solvents, it is also possible to use ethyl acetate, an acetone, a methanol, a butanol, etc. About the alcoholic concentration in the case of using alcohol as an extracting solvent, it is desirable to prepare to 70 - 85% (v/v). if the sampling volume of an active principle becomes it inadequate that it is under 70% (v/v) and it exceeds 85% (v/v) -- a beefsteak plant -- it is because it melts and becomes easy to take out the oil of a seed or a sesame seed into alcohol. In addition, as for an alcoholic extract, it is desirable to carry out repeatedly by various concentration in order to raise the content of an active principle.

[0019] a beefsteak plant -- all of apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, and a loss marine acid are usually contained in the alcoholic extract of a seed and a sesame seed as a histamine isolation inhibitor. However, even if one of matter does not exist according to an extraction condition etc., it is sufficient if

at least one sort or two sorts or more are contained among these.

[0020] a beefsteak plant -- ethyl acetate and water distribute the alcoholic extract of a seed or a sesame seed because the concentration of an active principle can be sharply raised by these distributions. In an ethyl-acetate layer, apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, and a loss marine acid contain among distribution layers at high concentration, and inerts, such as a glycoside, shift to a water layer. Therefore, it becomes possible by isolating this ethyl-acetate layer preparatively to condense an active principle efficiently.

[0021] Although it can consider as a histamine isolation inhibitor even if said alcoholic extract and an ethyl-acetate distribution object remain as it is, it is possible to refine the active principle contained in these. For example, when refining apigenin, an ethyl-acetate layer can be given to a silica gel column chromatography (chloroform: methanol = 10:1), fractions with the highest activity can be collected, and it can isolate with high performance chromatography.

[0022] this invention -- setting -- a beefsteak plant -- if an alcoholic extract is carried out using these cleaning objects when using a seed or a sesame seed, the concentration of an active principle can be raised sharply. the beefsteak plant from which this was removed with the organic solvent -- it is because bioactive components, such as apigenin and chestnut SOERI oar, are hardly contained in the oil of a seed and a sesame seed but an active principle is condensed in a defatted residue. a beefsteak plant -- as an organic solvent for cleaning of a seed and a sesame seed, it is good to use a hexane. While being able to use a part for extracted oil as edible oil, it is because the extract from cleaning residue can be used as a food material etc. Moreover, it is [0023] which can also use other nonpolar solvents. [without restricting to a hexane, when using the extract from cleaning residue for applications other than food] Since the histamine isolation inhibitor of this invention has the very high isolation depressant action of a histamine, it is good to blend with drugs etc. as an antiallergic agent. In the onset process of I-beam allergy, since it carries out that it is hard to separate a histamine from a sensitized cell, an allergic disease can be treated and prevented effectively.

[0024] Moreover, the histamine isolation inhibitor of this invention is used as drugs, and also it can be blended with quasi drugs, cosmetics, food, etc. If a histamine isolation inhibitor is especially blended with external preparations and various food, such as quasi drugs and cosmetics, it will become possible to take in the antiallergic matter easily in an everyday life, and it will be useful to prevention of allergy. Moreover, the effectiveness which was excellent also in the improvement of an allergic constitution with the chronic administration of the histamine isolation inhibitor by this invention can be acquired.

[0025] The gestalt in the case of using a histamine isolation inhibitor as external preparations can be chosen as arbitration, for example, can be used as a cream, ointment, face toilet, a lotion, a milky lotion, a pack, oil, soap (medicated soap is also included), the charge of washing its face, baths, a shampoo, a rinse, a spray, etc. In addition, it is available also as oral cavity cosmetics, such as toothbrushing powder, etc. in making it adhere to nonwoven fabrics, such as sanitary napkins and wet tissue.

[0026] Moreover, when using a histamine isolation inhibitor as a food material, it can blend with common food including confectionary, noodles (gum, a candy, chocolate, a snack, jelly, etc.) (a side, Japanese noodles, ramen, etc.), soup, and drinks (juice, alcohol, mineral water, coffee, tea, etc.) and health food, and supplements (nutrition supplement drink etc.). Moreover, you may add to instant food. For example, what spray-dried or freeze-dried the histamine isolation inhibitor with powdered cellulose can be easily blended with food by making it powder, granulation, a making tablet, or a solution.

[0027] About the medication method of the histamine isolation inhibitor of this invention, any of taking orally or parenteral administration are sufficient. Although a medicine is prescribed for the patient as ** and hard capsules or a tablet, a granule, a fine grain agent, and powder when administering orally, when things are made and it carries out parenteral administration, a medicine can be prescribed for the patient with a liquid, the shape of a solid-state, and suspension viscous liquid. As a medication method, it can use also as injection in spreading on a part, spraying, suppositories, and a bladder in partial in-house administration and a hide as an external use-prescribing [for the patient]-a medicine method besides being hypodermically, intramuscular, an intravenous injection, etc. 0.5-3000mg is usually suitable for it in an adult, although a dose may change with the age of a medication method, condition of disease, and

a patient etc. at 0.5-5000mg and a child as an active principle per day. About the active principle concentration of a histamine isolation inhibitor, although changing suitably by the pharmaceutical form is possible, when a medicine is prescribed for the patient by taking orally or membrane absorption and it is usually based on parenteral administration about 0.3 to 15.0 wt%, it is good to make it about 0.01-10wt%. In addition, about the above-mentioned dose, it is an example and can change suitably according to various situations. [0028] When blending the histamine isolation inhibitor of this invention with drugs, quasi drugs, cosmetics, or food, it is possible to use together with the various components generally used. for example, oil (animal and vegetable oils, straight mineral oil, ester oil, a wax oil, and silicone oil --) surfactants (anionic --), such as higher alcohol, phospholipid, and a fatty acid cationicity, both sexes or nonionic, and vitamins (vitamin A, and B, C, D and E --) a folic acid, a nicotinic acid, pantothenic acid, BICHION, and an ultraviolet ray absorbent (p-aminobenzoic acid --) Anthranil, salicylic acid, a coumarin, benzotriazol, tetrazole, Imidazoline, a pyrimidine, dioxane, a furan, a pyrone, camphor, A nucleic acid, allantoin and those derivatives, an amino acid system compound, a shikonin, anti-oxidants (stearic acid ester --), such as Bayh Carin, a BAIKA lane, and berberine A NORUJIHIDOROGUASE retene acid, dibutylhydroxytoluene, burylhydroxyanisole, P-hydroxyanisole, propyl gallate, sesamol, sesamol, thickeners (a hydroxyethyl cel roll and ethyl cellulose --), such as a gossypol Carboxy ethyl cellulose, methyl cellulose, a carboxymethyl cel roll, Carboxymethylcellulose sodium, hydroxypropylcellulose, A nitrocellulose, polyvinyl alcohol, polyvinyl methyl ether, A polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl methacrylate, polyacrylate, A carboxyvinyl polymer, gum arabic, tragacanth gum, an agar, Casein, a dextrin, gelatin, pectin, starch, an alginic acid, its salt, etc., a moisturizer (propylene glycol, 1, 3-butylene glycol, and a polyethylene glycol --) A glycerol, chondroitin sulfate and its salt, hyaluronic acid, and its salt, Lower alcohol, such as sodium lactate, other polyhydric alcohol, a water soluble polymer, pH regulator, antiseptics, a coloring agent, perfume, a refrigerant, a stabilizing agent, and ** and a plant extract (ferulic acid --) ** and vegetable albumen, such as gamma-orizanol, and the decomposition product of those, ** and vegetable polysaccharide, and its decomposition product, It can blend and use with **, vegetable glycoprotein and its decomposition product, a microbial cultivation metabolic turnover component, a blood-flow accelerator, an antiphlogistic, a cell activator, amino acid and its salt, a keratolytic drug, an astringent, a wound therapy agent, a foam increasing agent, the agent for the oral cavities, and deodorization and a deodorant.

[0029]

[Effect of the Invention] I-beam allergy originates in isolation of the histamine accompanying the vacuolation of a sensitized cell, plumping, and a morphologic change called degranulation, and can reduce an I-beam allergic response sharply with the histamine isolation inhibitor by this invention. Therefore, the histamine isolation inhibitor of this invention can treat or prevent effectively the pollinosis which is many symptoms of I-beam allergy, asthma, dry grass heat, rhinitis, urticaria, a drug allergy, etc. Moreover, it becomes possible to prevent allergy in an everyday life and to improve a body easily with the allergy prevention external preparations and allergy prevention food containing the histamine isolation inhibitor of this invention.

[0030]

[Example] Hereafter, the example of this invention is explained.

it is shown in [preparation of histamine isolation inhibitor] drawing 1 -- as -- first -- a beefsteak plant -- what crushed the seed was flowed back by the hexane, and, subsequently the residue (cleaning object) was flowed back by ethanol 80% (v/v). Next, the hexane and 80% (v/v) methanol distributed the ethanol extract obtained by ethanol reflux 80% (v/v), and ethyl acetate and water distributed further after solvent distilling out of this methanol layer. The solvent of an ethyl-acetate layer was distilled out after separating an ethyl-acetate layer and a water layer, and the ethyl-acetate distribution object was obtained.

[0031] Subsequently, this ethyl-acetate distribution object was given to the silica gel column chromatography (chloroform: methanol =10:1), and was classified into fractions 1-3. Among these, the fraction 1 by which elution is carried out first was given to high performance chromatography, and chestnut SOERI oar and apigenin were isolated. Moreover, about the fraction 2 by which elution is

carried out next, it suspended in the mixed solvent (chloroform: methanol =15:1), and luteolin was isolated from the insoluble fraction. Furthermore, about the fraction 3 by which elution is carried out to the last, the loss marine acid was isolated with high performance chromatography.

[0032] What carried out solvent distilling out of the ethanol extract shown in drawing 1 was made into the example 1, the ethyl acetate / water distribution of this ethanol extract were carried out, and the ethyl-acetate distribution object and water distribution object which were obtained by carrying out solvent distilling out from the ethyl-acetate layer and the water layer were made into the example 2 and the example 1 of a comparison. Moreover, each purification object of the apigenin and the chestnut SOERI oar which were isolated from the ethyl-acetate distribution object, luteolin, and a loss marine acid was made into the example 3 - the example 6, respectively. in addition, an example 1 - an example 6 -- a beefsteak plant -- although the extract obtained from the seed was used as the histamine isolation inhibitor, the histamine isolation inhibitor of the almost same component rate as an example 1 - an example 6 can be obtained also from a sesame seed by the same approach.

[0033] The isolation depressant action of a histamine was examined about the [histamine isolation inhibition test] next the example 1 - the example 6.

(1) The antinode intraluminal fluid of the Wistar system male rat which carried out test-method blood removal fatality was adjusted to 7×10^4 /ml, and it suspended in the Tyrode-HEPES buffer solution (pH7.4) (cell suspension). After adding 50micro of sample solutions 1 to 0.7ml of this cell suspension and incubating to it for 5 minutes at 37 degrees C, 50microl addition of 40microg [/ml] COMPOUND 48/80 was done, and it was made to react to it at 37 degrees C for 1 minute. After reaction termination, the histamine was immediately extracted and refined from ice-cooling and the supernatant liquid which carried out centrifugal separation, o-FUTARU aldehyde was added, and fluorescence intensity was measured (excitation wavelength of 355nm, fluorescence wavelength of 450nm). Based on the measured value of fluorescence intensity, the rate of histamine isolation control was computed by the degree type. The amount S of histamines which separates when amount C:COMPOUND 48/80 of histamines isolated from rate (%) = $\{1-(S-B)/(C-B)\} \times 100$ B: a non-stimulated cell is added: The amount of histamines which separates by COMPOUND 48/80 under sample coexistence [0034] [of control] (2) About the change example 1 of the rate of histamine isolation control to concentration change of an example 1 (ethanol extract), histamine isolation ***** to concentration change was investigated. The sample solution of an example 1 was adjusted to various concentration, and the rate of histamine isolation control of these sample solutions was computed with said test method. A result is shown in drawing 2 .

[0035] drawing 2 sees -- as -- an example 1 (beefsteak plant ethanol extract of a seed) -- concentration -- anacletic histamine isolation depressant action was shown. In addition, IC50 was computed in ml and 50.0microg /from drawing 2 .

[0036] (3) The difference in histamine isolation depressant action was examined about the comparison next the example 1, and example 2 of histamine isolation depressant action of an example 1 (ethanol extract) and an example 2 (ethyl-acetate distribution object). The sample solution of an example 1 and an example 2 was carried out in 125microg/ml, and computed the rate of histamine isolation control with said test method. In addition, the rate of histamine isolation control was computed according to the same conditions as an example of a comparison also about the water distribution object (example 1 of a comparison) of the ethyl acetate shown in drawing 1 . A result is shown in drawing 3 .

[0037] As shown in drawing 3 , in 125microg [/ml] concentration, as for the example 1 (ethanol extract), the rate of histamine isolation control showed 97% to the rate of histamine isolation control having been 67%, as for the example 2 (ethyl-acetate distribution object). Since the effective apigenin as a histamine isolation inhibitor, chestnut SOERI oar, luteolin, and a loss marine acid were condensed by high concentration, this is considered by the example 2 (ethyl-acetate distribution object). In addition, since the inerts contained in an ethanol extract were distributed to the water distribution object (example 1 of a comparison), it is thought that the rate of histamine isolation control became a low value compared with the example 1 and the example 2.

[0038] (4) Histamine isolation depressant action was examined about the purification object of four kinds (apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, and loss marine acid) of polyphenol of an example 3

(apigenin purification object), an example 4 (chestnut SOERI all purification object), an example 5 (luteolin purification object) and the histamine isolation depressant action example 3 of an example 6 (loss marine acid purification object) - an example 6. Histamine isolation depressant action was examined on the same conditions also about the quercetine (example 2 of a comparison), the caffeic acid (example 3 of a comparison) and the catechin (example 4 of a comparison) which are typical polyphenol of the natural product origin as an example of a comparison, and the disodium cromoglycate (example 5 of a comparison) which is an antiallergic agent. The sample solution of an example 3 - an example 6 and the example 2 of a comparison - the example 5 of a comparison was prepared [ml] in 125microg /, and the rate of histamine isolation control was computed with said test method.

[0039] As shown in drawing 4 , although the rate of histamine isolation control was inferior to the example 4 (catechin) of a comparison about the example 6 (loss marine acid purification object), about examples 1-3, the outstanding rate of histamine isolation control was shown rather than the examples 2-5 of a comparison. Especially about the example 3 (apigenin purification object), the about 2.5 times [of the example 4 (catechin) of a comparison] rate of histamine isolation control was shown.

[0040] The example which applies [application to allergy prevention external preparations], next the histamine isolation inhibitor of this invention to allergy prevention external preparations is shown. in addition, the inside of the following table -- "-- a beefsteak plant -- ethanol extract" of a seed and "the ethanol extract of a sesame seed" dry the ethanol extract obtained by the same extraction condition as said example 1, and use it as powder. moreover -- "-- a beefsteak plant -- ethyl-acetate distribution object" of a seed and "the ethyl-acetate distribution object of a sesame seed" dry the ethyl-acetate distribution object obtained by the same extraction condition as said example 2, and use it as powder.

The example 1 of combination : A milky lotion wt% Squalane 5.0 Olive oil 5.0 A jojoba 5.0 Cetyl alcohol 1.5 Glycerol monostearate 2.0 Polyoxyethylene (20) cetyl ether 3.0 Polyoxyethylene (20) sorbitan mono-olate 2.0 1, 3-butylene glycol 1.0 Glycerol 2.0 water 68.5 a beefsteak plant -- ethanol extract of a seed 5.0 Perfume and antiseptics Optimum dose [0041]

The example 2 of combination : A PIRU off pack wt% A glycerol 5.0 Propylene glycol 4.0 Polyvinyl alcohol 15.0 Ethanol 8.0 Polyoxy ethylene glycol 1.0 Isodon japonicus Hara 5.0 Water 57.0 Ethanol extract of a sesame seed 5.0 Perfume, antiseptics Optimum dose [0042]

The example 3 of combination : Cold cream wt% White beeswax 11.0 A liquid paraffin 26.0 Lanolin 10.0 An almond oil 15.0 A borax 0.5 Water 34.5 a beefsteak plant -- ethyl-acetate distribution object of a seed 3.0 Perfume Optimum dose Antiseptics Optimum dose [0043]

The example 4 of combination : A shampoo wt% Lauryl sulfuric-acid triethanolamine 5.0 Polyoxyethylene lauryl ethereal sulfate sodium 12.0 1, 3-butylene glycol 4.0 Lauric-acid diethanolamide 2.0 The disodium edetate 0.1 Water 73.9 Ethyl-acetate distribution object of a sesame seed 3.0 Perfume Optimum dose Antiseptics Optimum dose [0044]

The example 5 of combination : Body soap wt% A lauric-acid potassium 15.0 A myristic-acid potassium 5.0 Propylene glycol 5.0 Water 72.0 Apigenin purification object 3.0 pH regulator Optimum dose Antiseptics Optimum dose [0045]

The example 6 of combination : A rinse wt% Stearyl chloride trimethylammonium 2.0 The cetostearyl alcohol 2.0 Polyoxyethylene lanolin ether 3.0 Propylene glycol 5.0 Water 84.0 Chestnut SOERI all purification object 4.0 pH regulator Optimum dose Antiseptics Optimum dose [0046]

The example 7 of combination : A hair liquid wt% Ethanol 29.0 A polyoxypropylene butyl ether phosphoric acid 10.0 The polyoxypropylene monobutyl ether 5.0 triethanolamine 1.0 Water 50.0 Luteolin purification object 5.0 antiseptics Optimum dose [0047]

The example 8 of combination : A hair tonic wt% Ethanol 40.0 Ethyl oleate 1.0 Polyoxyethylene (40) hydrogenated castor oil 2.0 Water 52.0 Loss marine acid purification object 5.0 [0048]

The example 9 of combination : Granulation baths wt% A sodium hydrogencarbonate 60.0 Anhydrous sodium sulfate 32.0 A borax 3.0 a beefsteak plant -- ethyl-acetate distribution object of a seed 1.0 a beefsteak plant -- alcoholic extract of a seed 4.0 [0049]

The example 10 of combination : Tooth paste wt% A calcium carbonate 50.0 A glycerol 20.0 The carrageenin 0.5 A carboxymethyl cellulose 1.0 Lauryldiethanol amide 1.0 Cane-sugar mono-laurate 2.0

Perfume 1.0 Saccharin 0.1 Water Ethyl-acetate distribution object of a 24.1 sesame seed 0.1 Ethanol extract of a sesame seed 0.2 [0050]

The example 11 of combination : Mouth wash wt% Ethanol 20.0 Perfume 1.0 Lauryldiethanol amide 0.3 Mono-fluorophosphoric acid sodium 0.1 Saccharin sodium 0.05 Water 77.55 Apigenin purification object 0.3 Luteolin purification object 0.7 [0051]

The example 12 of combination : The tablet for gargling wt% A sodium hydrogencarbonate 54.0 A citric acid 17.0 Anhydrous sodium sulfate 12.8 The 2nd sodium phosphate 10.0 Polyethylene glycol 3.0 Mono-fluorophosphoric acid sodium 0.1 perfume 2.0 Oleic acid 0.1 Chestnut SOERI all purification object 0.5 Loss marine acid purification object 0.5 [0052] The antiallergic matter (apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, loss marine acid) is incorporated inside of the body through the skin etc., and the allergy prevention external preparations shown in the above-mentioned examples 1-12 of combination can prevent the disease resulting from I-beam allergy. If a histamine isolation inhibitor is especially blended with external preparations with comparatively high operating frequency, such as a milky lotion and baths, the outstanding antiallergic effectiveness is expectable.

[0053] The example which applies the histamine isolation inhibitor of [application to allergy prevention food] this invention to allergy prevention food is shown. in addition, the inside of the following table -- "-- a beefsteak plant -- ethanol extract" of a seed and "the ethanol extract of a sesame seed" dry the ethanol extract obtained by the same extraction condition as said example 1, and use it as powder.

The example 13 of combination : Chewing gum ** wt% The gum base 25.0 A glucose 24.0 sugar 48.0 Perfume 1.0 a beefsteak plant -- ethanol extract of a seed 2.0 [0054]

The example 14 of combination : Chewing gum ** wt% The gum base 20.0 A glucose 10.0 Sugar 51.5 starch syrup 16.0 Perfume 0.5 Ethanol extract of a sesame seed 2.0 [0055]

The example 15 of combination : A candy wt% Sugar 50.0 A starch syrup 33.0 An organic acid 2.0 Perfume 0.2 Water 14.4 Ethanol extract of a sesame seed 0.4 [0056]

The example 16 of combination : A drop wt% Sugar 58.0 A starch syrup 40.0 An organic acid 1.0 Apigenin purification object 1.0 Perfume Optimum dose Coloring matter Optimum dose [0057]

The example 17 of combination : Chocolate wt% A BITACHOKO rate 18.0 Cocoa butter 16.5 Powdered sugar 42.0 Whole milk powder 22.0 RENCHIN 0.5 Chestnut SOERI all purification object 1.0 Perfume Optimum dose [0058]

The example 18 of combination : A caramel wt% Sugar 39.0 A starch sirup 38.0 Condensed milk 15.5 Wheat flour 5.0 Butter 0.5 shortening oils 1.0 Luteolin purification object 1.0 Perfume Optimum dose [0059]

The example 19 of combination : Jelly wt% Sugar 38.0 A starch sirup 42.5 An agar 1.5 Grape sugar 5.0 Water 12.0 Loss marine acid purification object 1.0 A coloring agent and perfume Optimum dose [0060]

The example 20 of combination : Yogurt wt% A skimmilk 88.0 Skimmilk powder 0.5 Cane sugar 10.0 Natural juice 1.0 a beefsteak plant -- ethanol extract of a seed 0.5 A coloring agent and perfume Optimum dose [0061]

The example 21 of combination : A biscuit wt% Wheat flour 67.5 Sugar 10.0 Shortening 15.0 Salt 1.0 ** agent 1.0 invert sugar Ethanol extract of a 5.0 sesame seed 0.5 [0062] According to the allergy prevention food of the above-mentioned examples 13-21 of combination, it becomes possible to take in easily the antiallergic matter (apigenin, chestnut SOERI oar, luteolin, loss marine acid), and the disease resulting from I-beam allergy can be prevented effectively.

[Translation done.]